

Artigo de Investigação Científica

Dissertação de Mestrado

Avaliação da correlação do score SOFA e seus componentes na predição
da gravidade do estado clínico em doentes internados nas unidades de
cuidados intensivos do Centro Hospitalar do Porto

– Mestrado Integrado em Medicina –

Ano letivo 2013/2014

Denny Marques Rodrigues

Orientador: Dr. Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

Porto, Junho 2014

Artigo de Investigação Científica

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências

Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,

4050-313 PORTO, PORTUGAL

Avaliação da correlação do score SOFA e seus componentes na predição
da gravidade do estado clínico em doentes internados nas unidades de
cuidados intensivos do Centro Hospitalar do Porto

- Mestrado Integrado em Medicina -

Ano letivo 2013/2014

Denny Marques Rodrigues

Aluno número: 200805497

dennymarques@gmail.com

Orientador: Dr. Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

(Médico, Diretor do Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do
Porto e Professor Auxiliar Convidado do ICBAS/UP)

RESUMO

Introdução: A possibilidade de estimar a gravidade do estado clínico do doente crítico, fornecendo informação importante na definição do prognóstico, tem vindo a assumir um importante papel na realidade das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Objetivos: Avaliar a precisão com que avaliações periódicas do SOFA total e parciais de cada sistema, ao longo do tempo de internamento em UCI, se correlacionam com a gravidade clínica, contribuindo assim para a definição prognóstica do doente crítico na UCI do Centro Hospitalar do Porto.

Metodologia: Estudo observacional, retrospectivo, tendo-se procedido à colheita dos dados durante um período de 3 meses. Com base na informação extraída da base de dados do DoReMiFa, os scores SOFA (na admissão, máximo e variação nas primeiras 48 horas) e seus componentes foram calculados diariamente para cada doente durante o período de 8 dias. Foram ainda calculados o número de sistemas em falência e o SOFA renal corrigido para a creatinina pré-internamento.

Resultados: O estudo incluiu 112 doentes, com uma média de idades de 58,04 anos e uma taxa de mortalidade global de 22,3%. A patologia predominante que motivou o internamento foi a patologia respiratória (18,8%).

A análise da curva ROC evidenciou maior acurácia na relação com a mortalidade para o SOFA global máximo (AUC de 0,678, IC de 0,541 a 0,816), seguida dos valores globais do SOFA na admissão (AUC de 0,588 para um IC de 0,445 a 0,731) e variação do SOFA global nas primeiras 48 horas, (AUC de 0,569, para um IC de 0,431 a 0,706).

Verificou-se um aumento da taxa de mortalidade com aumento do número de sistemas em falência, passando de 0,179 quando nenhum ou apenas um sistema estão em falência, para

0,221, quando há 2 ou 3 sistemas em falência, e para 0,429, quando 4 ou mais sistemas estão em falência.

Conclusão: Apesar de ser uma ferramenta de avaliação pouco precisa, o SOFA é um sistema simples de aplicar, amplamente disponível e facilmente reproduzível. Pequenas correções nos valores de creatinina ou a reestruturação do componente cardiovascular podem, porventura, acrescentar qualidade ao método, mantendo a simplicidade.

Palavras-chave: SOFA; Cuidados Intensivos, Doente Crítico, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: The possibility of estimating the severity of the clinical condition of critical patients, by giving important information about the patient's prognosis, has taken on an important role in the Intensive Care Units (ICU).

Objectives: Evaluate the accuracy with which periodic evaluations of total and partial SOFA for each organ, along the length of stay in ICU, correlate with clinical severity. Hence contributing to the prognostic evaluation of critically ill patients in the ICU of Centro Hospitalar do Porto.

Methods: An observational and retrospective study was carried out on data collected over a sample period of 3 months. Demographic, clinical and laboratory data of the first eight days of hospitalization of all patients were extracted from the DoReMiFa database. In that period, the SOFA scores (at admission, maximum and variation within the first 48 hours) and its components were calculated daily for each patient. The number of systems in failure as well as the renal SOFA corrected for the creatinine level before hospitalization were also computed.

Results: The study included 112 patients with an average age of 58.04 years and a global mortality rate of 22,3%. As to the reason for admission to SCI, most individuals were admitted for respiratory disease (18.8%).

The ROC curve analysis shown greater accuracy in relation to mortality for the global maximum SOFA (AUC of 0.678 and CI ranging from 0.541 to 0.816), followed by the overall values of the SOFA on admission (AUC of 0.588, CI ranging from 0.445 to 0.731) and the variation of the overall SOFA within the first 48 hours (AUC of 0.569 for an IC between 0.431 and 0.706).

There was an increase in the mortality rate with increasing number of systems in failure, starting at 0.179, when there is a maximum of one system failing, to 0.221 when there are 2 or 3 systems failing, and finally 0.429 when 4 or more systems are failing.

Conclusion: Despite being a crude assessment tool, the SOFA is a simple system to apply, widely available and easily reproducible. Small corrections in creatinine values or the restructuring of the cardiovascular component could add value to the method, while maintaining its simplicity.

Key Words: SOFA; Intensive Care; Critically ill patient, Prognosis.

INTRODUÇÃO

A possibilidade de estimar a gravidade do estado clínico do doente crítico tem vindo a assumir um importante papel na realidade das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), quer sob o ponto de vista da gestão, quer em termos clínicos. (1)

Em termos de gestão, a estimativa da gravidade do estado clínico do doente crítico pode, embora não isoladamente, ter importância prática quer na monitorização do desempenho de uma UCI em particular, quer ao servir como elemento de comparação do desempenho entre diferentes UCI. (1)

Por outro lado, no que à importância clínica concerne, a aplicação de scores de gravidade pode fornecer informação importante na definição do prognóstico do doente crítico em contexto de UCI que, por sua vez, poderá auxiliar o médico na tomada de decisão de estratégias terapêuticas e/ou gestão de recursos dependentes da estimativa do doente. (2)

Os instrumentos utilizados para o efeito podem, de forma genérica, ser divididos em sistemas que avaliam a severidade da doença na admissão como o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) (3, 4), o Simplified Acute Physiology Score (SAPS) (5) ou o Mortality Probability Models (MPM) (6) e scores que avaliam a disfunção de órgão como o Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) (7) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (8-10).

Ao contrário dos instrumentos de avaliação de severidade da doença, que são geralmente baseados em informação colhida exclusivamente nas primeiras 24 horas após admissão, não levando em consideração vários fatores que podem influenciar o prognóstico ao longo do internamento em UCI, os instrumentos que avaliam a severidade da disfunção de órgão não constituem formalmente ferramentas de estimativa da gravidade per si, mas sim instrumentos de monitorização de disfunção de órgão ao longo de virtualmente todo o internamento. Contudo, como é descrito por vários estudos, a disfunção de órgão está associada a maiores

taxas de morbi-mortalidade nas UCI, pelo que não podemos ignorar a relação factual entre disfunção de órgão e mortalidade. (11, 12)

Tendo em consideração a aplicabilidade clínica dos instrumentos referidos, a precisão, ou seja, a medida em que a informação produzida pelo instrumento de avaliação está em conformidade com a realidade, tem que ser determinada a fim de apurar se o instrumento pode ou não ser implementado na prática clínica. (10, 13)

De entre os vários instrumentos referidos, o SOFA, pelo crescente interesse na sua aplicação, bem como o facto de a sua utilização constituir prática diária nas UCI no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP- HGSA), tem vindo a motivar a elaboração de trabalhos que avaliem a sua performance.

É objetivo deste estudo avaliar a precisão com que avaliações periódicas do SOFA total e parciais de cada sistema de órgãos (Respiratório, Hematológico, Hepático, Cardiovascular, Sistema Nervoso Central e Renal), ao longo do tempo de internamento em UCI, se correlacionam com a gravidade clínica, contribuindo assim para a definição prognóstica do doente crítico na UCI do Centro Hospitalar do Porto.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

Estudo observacional, retrospectivo, realizado na UCI e no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do HGSA-CHP, tendo englobado um total de 112 doentes que constam da base de dados do estudo “Dose Response Multicentre International Survey and Fluid Assessment” (DoReMiFa), inseridos durante um período de 3 meses (1 de Maio a 31 de Julho de 2013), que apresentam como critérios de inclusão: i) doentes admitidos no SCI e na UCI do HGSA-CHP; ii) idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos; iii) estadia estimada nos referidos serviços superior a 48 horas. Foram excluídos doentes: i) admitidos para vigilância pós operatória não complicada (sendo, nesta situação admitidos na base de dados caso posterior desenvolvimento de complicações); ii) com doença renal crónica em programa de hemodiálise ou com história de hemodiálise prévia.

Autorização e consentimento informado

Foi obtido parecer favorável para a realização desta investigação pelo Conselho de Administração do CHP, pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete de Coordenação de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica. Por se tratar de um estudo observacional, que não exigiu nenhuma alteração às práticas clínicas e/ou intervenção junto do doente, o consentimento informado não foi solicitado.

Metodologia

Foram extraídos da base de dados do DoReMiFa os dados demográficos, laboratoriais e clínicos dos primeiros oito dias de internamento de todos os doentes no referido período e o score SOFA e seus componentes (Tabela I) ⁽⁸⁻¹⁰⁾ foram calculados diariamente para cada doente durante o período de amostragem, tendo sido utilizados para o seu cálculo o pior valor

registado para cada parâmetro no período de 24 horas. Foram ainda calculados, SOFA-variação para as primeiras 48h de internamento (para SOFA global e componentes) e SOFA-máximo (valor mais elevado registado no período amostral) para cada um dos SOFA-componente e também para o SOFA-global.

TABELA I – Critérios SOFA

Componentes	Score SOFA				
	0	1	2	3	4
<i>Respiratório</i>					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
<i>Coagulação</i>					
Plaquetas (x10 ³ µL)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<i>Hepático</i>					
Bilirrubina (mg/dL)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	≥ 12.0
<i>Cardiovascular</i>					
Hipotensão	Sem hipotensão	MAP <70mmHg	Dopa ≤ 5 ou Dobuta (qualquer dose) ‡	Dopa >5; Adrena ≤0,1; NA ≤0,1 ‡	Dopa >15; Adrena >0,1; NA >0,1 ‡
<i>Sistema Nervoso Central</i>					
Escala de Coma de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<i>Renal</i>					
Creatinina (mg/dl)	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	≥ 5.0

Adaptado de: Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients; JAMA. 2001;286(14):1754-1758. doi:10.1001/jama.286.14.1754

Dopa – Dopamina; Dobuta – Dobutamina; Adrena – Adrenalina; NA – Noradrenalina.

* Sob suporte ventilatório

‡ Agentes adrenérgicos administrados durante pelo menos uma hora, doses em µg/Kg/minuto

Com base no SOFA componente renal na admissão (dia 1) e, para efeitos comparativos, foi calculado um segundo SOFA renal na admissão mas submetido a um fator de correção para os valores de creatinina pré-internamento (SOFA renal corrigido para os valores de creatinina pré-internamento). Esta correção consistiu em subtrair ao valor de SOFA renal da admissão (dia 1) o valor do SOFA renal correspondente, calculado para os valores de creatinina pré-internamento disponíveis na base de dados do DoReMiFa.

Na elaboração das tabelas de contingência foram criadas categorias, tendo sido considerado “sem disfunção” indivíduos com score SOFA componente de 0; “disfunção” valores de SOFA de 1 ou 2 e “Falência” valores de 3 ou 4.

Relativamente aos valores em falta, para um único valor, uma substituição foi calculada a partir da média aritmética dos valores imediatamente anterior e seguinte ao valor em falta.

Em doentes sedados, a Escala de Coma de Glasgow (ECG) foi estimada com base na pontuação conhecida previamente à sedação e o estado clínico do doente.

Sendo o principal objetivo deste estudo apurar se os diversos scores SOFA podem ser usados como um indicador de prognóstico, através da análise da força da correlação entre as variações dos scores SOFA e o *outcome* clínico no final do corrente internamento (Falecido/Não falecido), foi apurada a capacidade preditiva para cada instrumento em avaliação. Também a probabilidade de mortalidade foi examinada para os componentes SOFA individuais para apurar se os componentes específicos são melhores preditores de resultado para o doente do que pontuação total SOFA. Finalmente, com base na análise dos componentes do SOFA ao longo dos oito dias, foi quantificado o número de sistemas em falência (SOFA de 3 ou 4) e o resultado comparado com o *outcome* clínico.

Análise Estatística

Com recurso ao SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) versão 22 e Microsoft Excel 2014, procedeu-se à caracterização da amostra com recurso à estatística descritiva, tendo sido as variáveis contínuas expressas com a média \pm desvio padrão e as restantes expressas em contagem e/ou percentagens.

Foram aplicados testes de Qui-quadrado (X^2) com correção de Yates (quando aplicável), ou teste exato do Fisher (quando aplicável), para avaliar a significância estatística das variáveis categóricas. Comparações entre as áreas sob a curva ROC (receiver operating characteristic) também foram realizadas (AUC).

Todos os testes estatísticos foram de dupla cauda e um valor $p < 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%, foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

O estudo incluiu 112 doentes, com uma média de idades de 58,04 anos, sendo 64,3% (72) do género masculino, com uma taxa de mortalidade global de 22,3% (25). A patologia predominante que motivou o internamento foi a patologia respiratória (18,8% - 21 doentes).

(TABELA II)

Tabela II – Caracterização da Amostra

Características	Média ± Desvio padrão	Contagens	Percentagem
<i>Características demográficas</i>			
Idade (anos)	58.04 ± 16.70		
Altura (cm)	168.77 ± 7.21		
Peso (kg)	77,69 ± 16.31		
Género masculino		72/112	64.3%
<i>Motivo de Internamento</i>			
Respiratório		21/112	18.8%
Doença Infeciosa		17/112	15.2%
Trauma		16/112	14.3%
Cardiovascular		14/112	12.5%
Gastrointestinal		14/112	12.5%
Neurológico		13/112	11.6%
Transplante		8/112	7.1%
Outro		9/112	8.0%
<i>Outcome</i>			
Falecidos		25/112	22.3%
Não falecidos		87/112	77.7%

Avaliação da função de órgãos

Renal

Creatinina pré-internamento (mg/dl) 1.01 ± 0.65

Creatinina durante internamento (mg/dl) 1.16 ± 1.10

Respiratório

Razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 234.44 ± 161.77

Cardiovascular

Pressão arterial média (mmHg) 74.41 ± 12.97

Concentração noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 0.14 ± 0.37

Hematopoiético

Plaquetas (10^3) 190.87 ± 97.92

Hepático

Bilirrubina (mg/dl) 1.65 ± 2.29

No que diz respeito ao score SOFA da admissão (primeiro dia), verificou-se um aumento da taxa de mortalidade para o SOFA global (de 0,183 para 0,292), quando o score passa da categoria de “0 a 7” para a de “8 a 15” pontos. Contudo, esta diferença não apresenta significância estatística ($p=0,180$). Não há registos na categoria de “16 a 24” pontos (Figura 1).

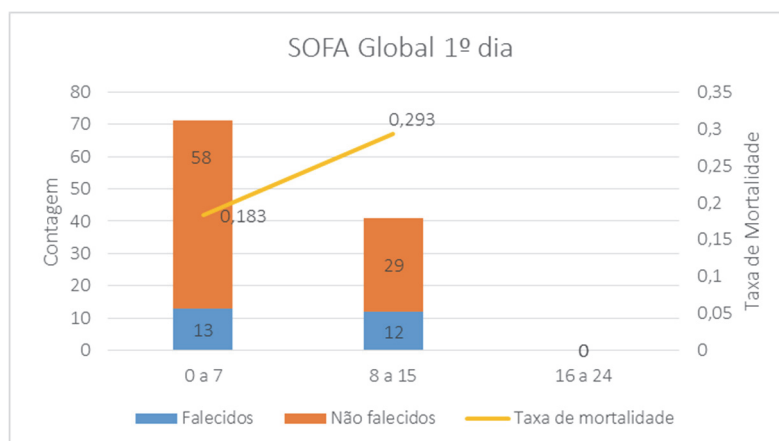


FIGURA 1 – Distribuição da amostra por categoria de SOFA Global no primeiro dia e impacto na taxa de mortalidade

A Área Abaixo da Curva ROC (AUC) para o SOFA Global na admissão (Figura 2, Tabela III) foi de 0,588, com Intervalo de Confiança a 95% (IC) de 0,445 a 0,731.

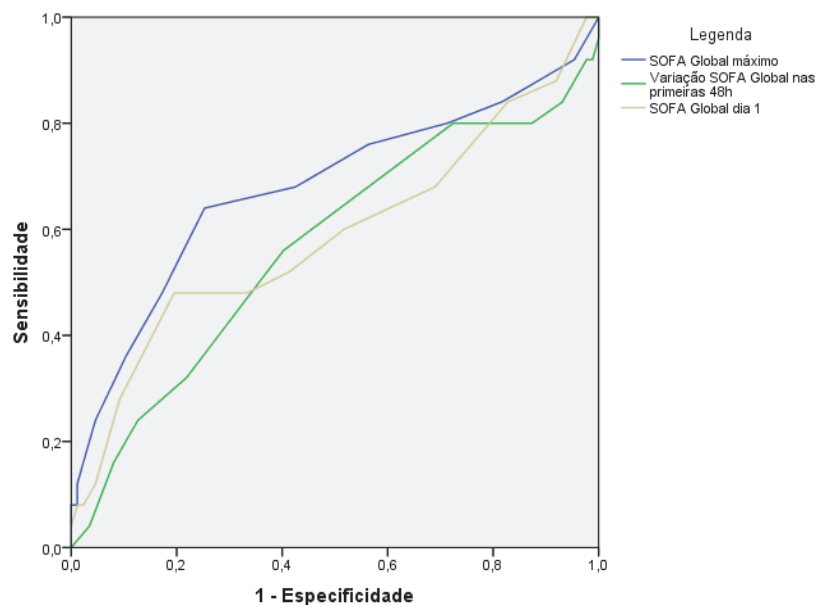


FIGURA 2 – Curva ROC para SOFA Globais

TABELA III – AUC para SOFA Globais

SOFA Global	Área	Significância	Intervalo de Confiança a 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
SOFA Máximo	0,678	0,070	0,541	0,816
SOFA Variação nas primeiras 48h	0,569	0,070	0,431	0,706
SOFA Dia 1	0,588	0,073	0,445	0,731

Relativamente aos SOFA componentes na admissão (Figura 3), apenas o componente hepático apresenta correlação entre o aumento da categoria de SOFA e mortalidade, passando a taxa de mortalidade de 0,17 nos indivíduos sem disfunção para 0,38 nos com disfunção e, finalmente, para 0,76 nos indivíduos com falência ($p=0,007$). Nos valores de AUC (Figura 4, Tabela IV), o valor mais elevado foi igualmente o do componente Hepático, com 0,624 (IC de 0,488 a 0,759).



FIGURA 3 – Distribuição da amostra por categoria de Componentes do SOFA Global no primeiro dia e impacto na taxa de mortalidade

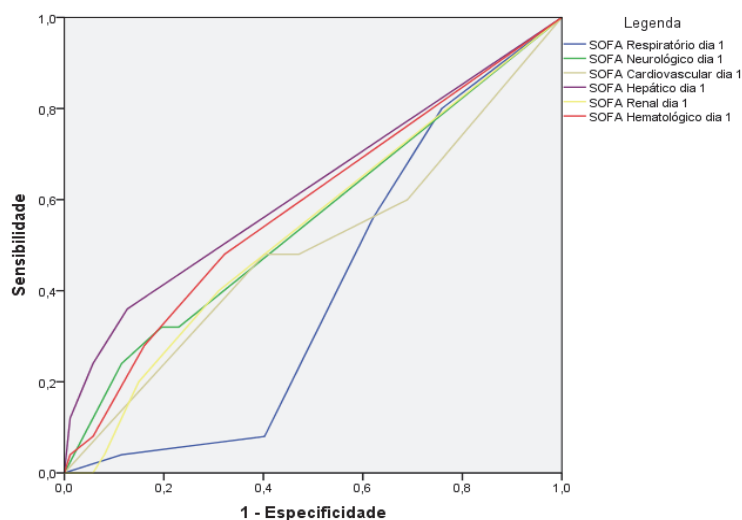


FIGURA 4 – Curva ROC para Componentes do SOFA Global no primeiro dia

TABELA IV – AUC para Componentes do SOFA Global no primeiro dia

SOFA componentes dia 1	Área	Significância	Intervalo de Confiança a 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
SOFA Respiratório	0,400	0,056	0,290	0,511
SOFA Neurológico	0,556	0,068	0,422	0,690
SOFA Cardiovascular	0,496	0,070	0,359	0,633
SOFA Hepático	0,624	0,069	0,488	0,759
SOFA Renal	0,540	0,066	0,411	0,668
SOFA Hematológico	0,585	0,067	0,454	0,715

A análise da Figura 5, referente ao SOFA global máximo, evidencia aumento da taxa de mortalidade com o aumento da categoria, passando de 0,136 quando o SOFA global máximo é de 0 a 7 pontos, para 0,258 quando este passa para 8 a 15 pontos e para 1 quando os valores estão compreendidos entre 16 e 24 pontos ($p=0,019$). Esta relação é evidenciada por uma AUC (Figura 2, Tabela III) de 0,678, com IC de 0,541 a 0,816.

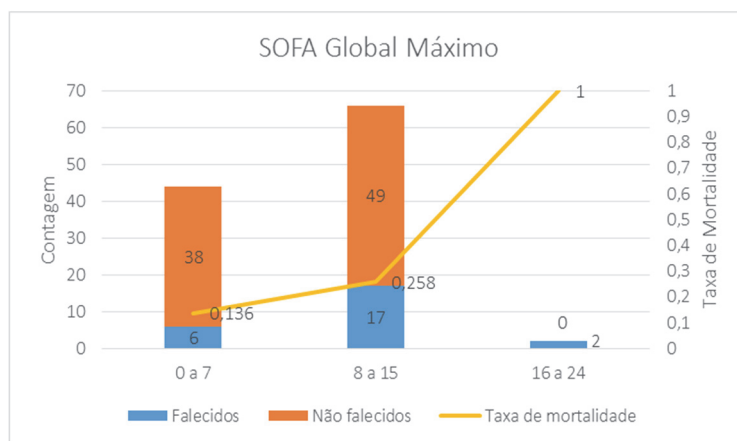


FIGURA 5 – Distribuição da amostra por categoria de SOFA Global Máximo e impacto na taxa de mortalidade

À imagem do sucedido para os componentes do SOFA da admissão, também no que aos SOFA componentes máximos concerne, apenas o componente hepático apresenta relação estatisticamente significativa ($p=0,028$) entre o aumento da taxa de mortalidade com o aumento da categoria de gravidade (Figura 6), passando de 0,17 nos indivíduos sem disfunção,

para 0,31 quando surge disfunção e, finalmente, para 0,6 nos indivíduos com este sistema em falência. Nos restantes sistemas, ou não se verifica aumento, ou este não é estatisticamente significativo.



FIGURA 6 – Distribuição da amostra por categoria de Componentes do SOFA
Global Máximo e impacto na taxa de mortalidade

Também a AUC é maior para o componente hepático com 0,642 para IC de 0,506 a 0,777 do que para qualquer outro componente (Figura 7, Tabela IV).

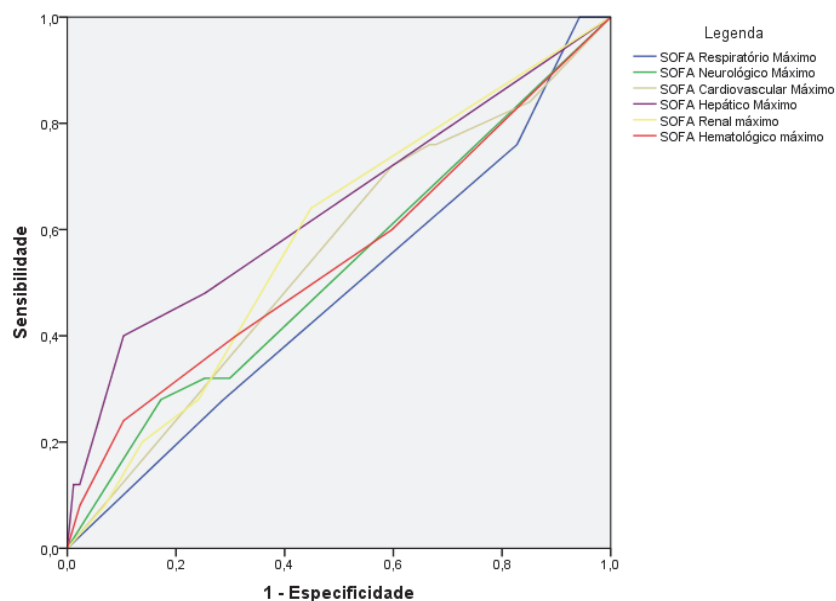


FIGURA 7 – Curva ROC para Componentes do SOFA Máximo

TABELA IV – AUC para Componentes do SOFA Máximo

Máximo para SOFA Componentes	Área	Significância	Intervalo de Confiança a 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
SOFA Respiratório	0,480	0,66	0,350	0,610
SOFA Neurológico	0,526	0,68	0,392	0,659
SOFA Cardiovascular	0,550	0,66	0,421	0,679
SOFA Hepático	0,642	0,69	0,506	0,777
SOFA Renal	0,585	0,63	0,461	0,709
SOFA Hematológico	0,546	0,70	0,408	0,683

Para a variação do SOFA global nas primeiras 48 horas, constata-se um aumento da taxa de mortalidade quando ocorre diminuição do SOFA no referido intervalo, quando comparado com os indivíduos que não vivenciaram qualquer variação (taxa de mortalidade de 0,174 e de 0,176 respetivamente) e, um aumento ainda maior quando comparada com o valor referente aos indivíduos que tiveram um aumento do SOFA global nas 48 horas (aumento para 0,286) (Figura 8). Apesar das diferenças verificadas, estas não são estatisticamente significativas ($p=0,375$).

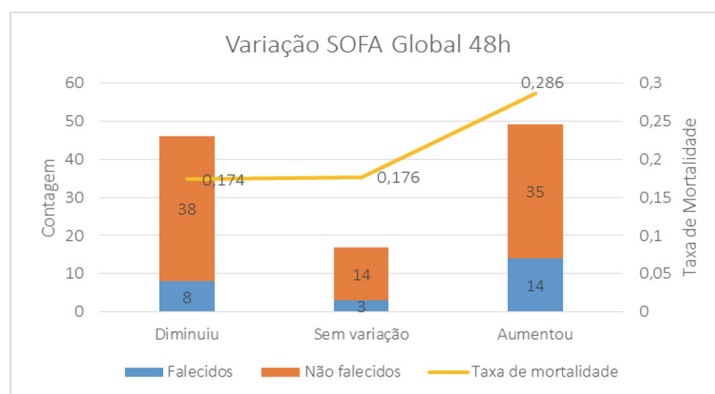


FIGURA 8 – Distribuição da amostra por categoria de Variação do SOFA Global nas primeiras 48 horas e impacto na taxa de mortalidade

A variação do SOFA global nas primeiras 48 horas, com uma AUC de 0,569, para um IC de 0,431 a 0,706, apresenta o valor mais baixo quando comparado com as AUC dos restantes SOFA globais (SOFA global na admissão e SOFA global máximo) (Figura 2, Tabela III).

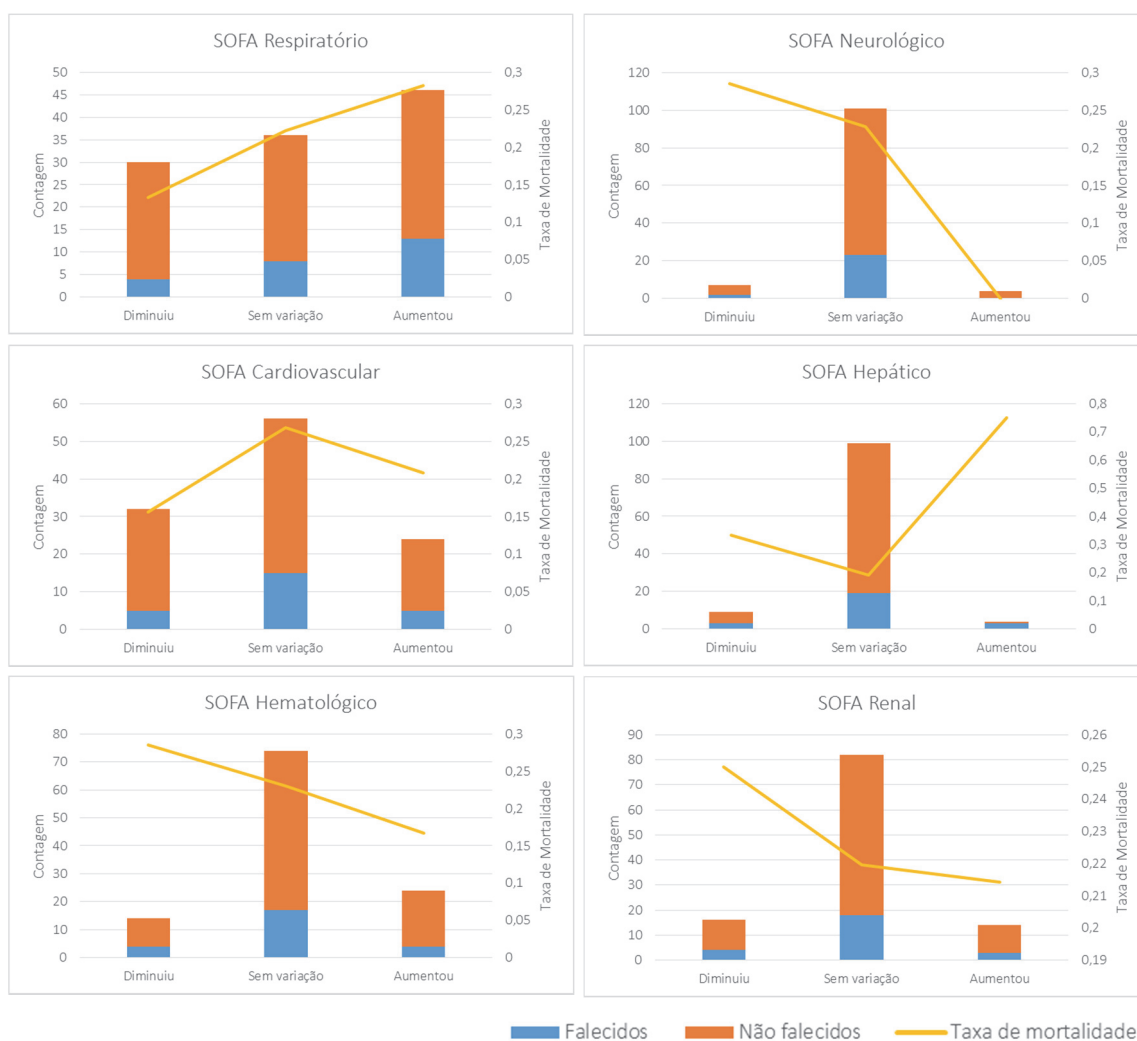


FIGURA 9 – Distribuição da amostra por categoria de Componentes da Variação do SOFA nas primeiras 48 horas e impacto na taxa de mortalidade

Relativamente à variação dos componentes do SOFA nas primeiras 48 horas, representada na Figura 9, apenas o componente respiratório apresentou aumento da taxa de mortalidade em sintonia com a variação, passando de 0,13 (quando a variação é negativa), para 0,22 (quando não ocorre variação) e, finalmente, para 0,285 quando há aumento do score nas 48 horas ($p=0,311$). Com uma AUC de 0,6, para IC de 0,471 a 0,728, o componente respiratório apresenta o valor mais elevado para a variação nas primeiras 48 horas (Figura 10, Tabela V).

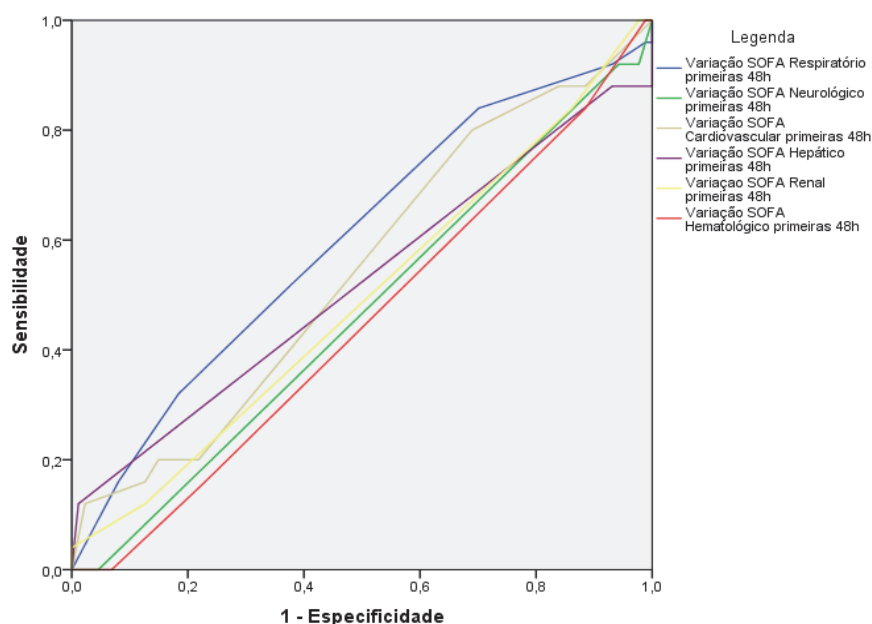


FIGURA 10 – Curvas ROC para variação do SOFA nas primeiras 48 horas por componentes

TABELA V – AUC para variação do SOFA nas primeiras 48 horas por componentes

SOFA variação nas primeiras 48h para Componentes	Área	Significância	Intervalo de Confiança a 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
SOFA Respiratório	0,600	0,066	0,471	0,728
SOFA Neurológico	0,466	0,065	0,339	0,593
SOFA Cardiovascular	0,543	0,065	0,416	0,671
SOFA Hepático	0,521	0,072	0,380	0,663
SOFA Renal	0,492	0,066	0,362	0,622
SOFA Hematológico	0,447	0,064	0,322	0,572

Para melhor compreensão da relação entre o SOFA e a mortalidade, foram calculadas as taxas de mortalidade em função do número de sistemas em falência durante os 8 dias (Figura 11), verificando-se nesta situação um aumento da taxa de mortalidade com aumento do número de sistemas em falência, passando de 0,179, quando nenhum ou apenas um sistema estão em falência, para 0,221 quando há 2 ou 3 sistemas em falência, para 0,429 quando 4 ou mais sistemas estão em falência ($p=0,225$).

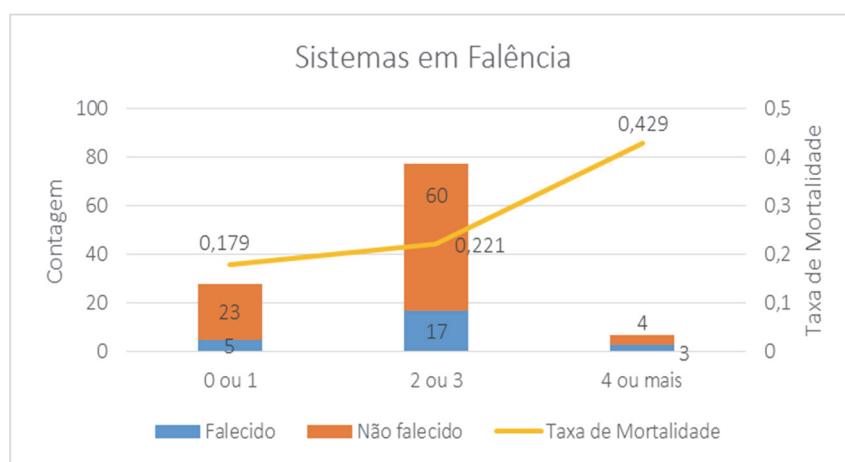


Figura 11 – Distribuição da amostra em função do Número de Sistemas em Falência

Foram estudados os valores de creatinina pré-internamento, assim como as doses de noradrenalina administradas durante o internamento, com o intuito de melhor compreender o contributo das variáveis que estão na origem de alguns dos componentes do SOFA.

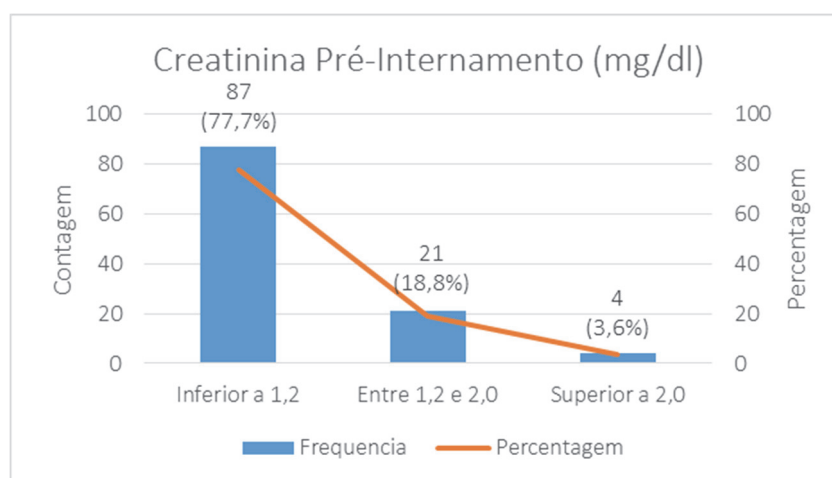


FIGURA 12 – Distribuição da amostra em função dos valores de Creatinina pré-internamento (mg/dl)

No que à creatinina concerne, verificou-se que a maioria dos indivíduos (87) apresentava um valor de creatinina pré-internamento inferior a 1,2mg/dl. Contudo, 21 indivíduos (18,8%) apresentava valores de creatinina de 1,2 a 2mg/dl e, 4 indivíduos (3,6%) um valor superior a 2mg/dl (Figura 12). Perante este achado, o componente Renal do SOFA da admissão foi comparado com o valor de igual componente mas, após correção para os valores de creatinina pré-internamento, estando as diferenças representadas na Figura 13. Sublinha-se que mais sete indivíduos foram classificados como SOFA renal 0, e 4 indivíduos foram retirados da categoria de SOFA renal 4 após a correção.

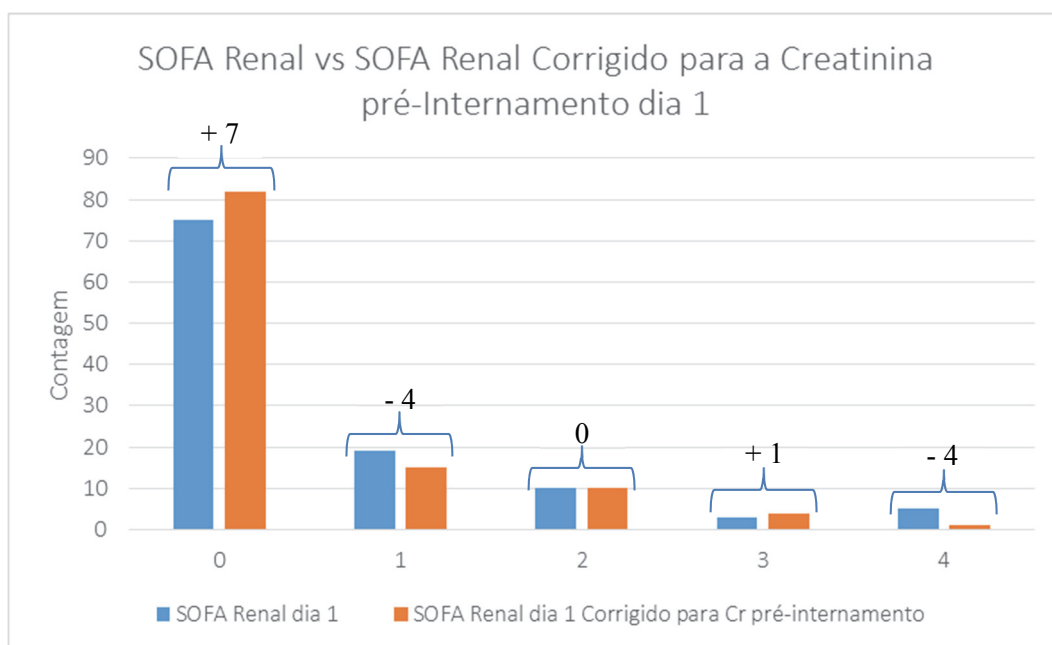


FIGURA 13 – Comparação da distribuição da amostra em função dos valores de SOFA Renal e SOFA Renal corrigido para os valores de Creatinina pré-internamento

Após as correções e o recalcular do SOFA renal na admissão, foram calculadas AUC comparativas entre o SOFA renal na admissão e o SOFA renal corrigido para a creatinina pré-internamento na admissão, verificando-se aumento da AUC de 0,540 (IC de 0,411 a 0,668) do SOFA renal para 0,615 (IC de 0,496 a 0,733) quando a correção é aplicada (SOFA Renal corrigido). (Figura 14)

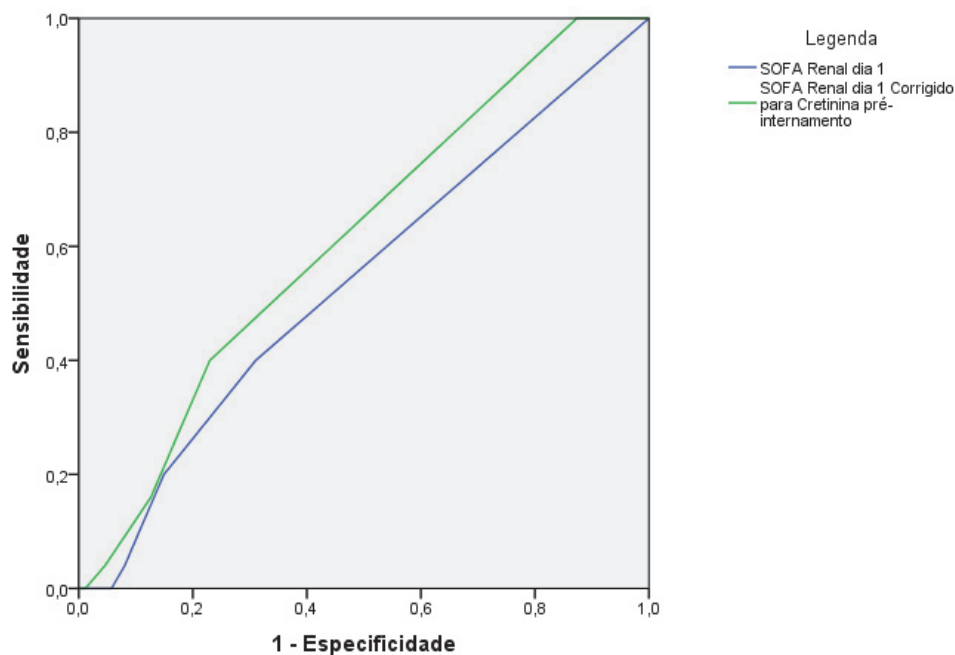


FIGURA 14 – Curva ROC para SOFA Renal na admissão e para SOFA Renal Corrigido para o valor de creatinina pré-internamento

Relativamente às doses de noradrenalina, estas foram agrupadas em três categorias, tanto para a dose inicial (administrada durante o primeiro dia), como para a dose máxima de noradrenalina durante o período de internamento. As distribuições de indivíduos pelas categorias, assim como a taxa de mortalidade associada, estão explícitas na Figura 15 (para o primeiro dia) e Figura 16 (para o valor máximo).

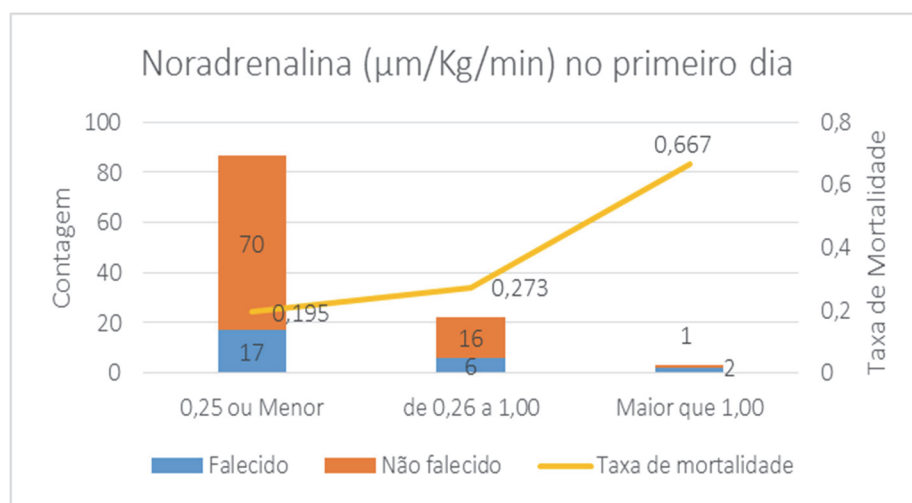


FIGURA 15 – Distribuição da amostra em função da dose de Noradrenalina ($\mu\text{m/Kg/min}$) no primeiro dia e impacto na taxa de mortalidade

Relativamente ao valor administrado no primeiro dia (Figura 15), verifica-se um aumento da taxa de mortalidade à medida que a dose de noradrenalina aumenta, sendo de 0,195 para dosagens iguais ou inferiores a 0,25 $\mu\text{m/Kg/min}$ e de 0,667 para dose superior a 1 $\mu\text{m/Kg/min}$ ($p=0,111$).

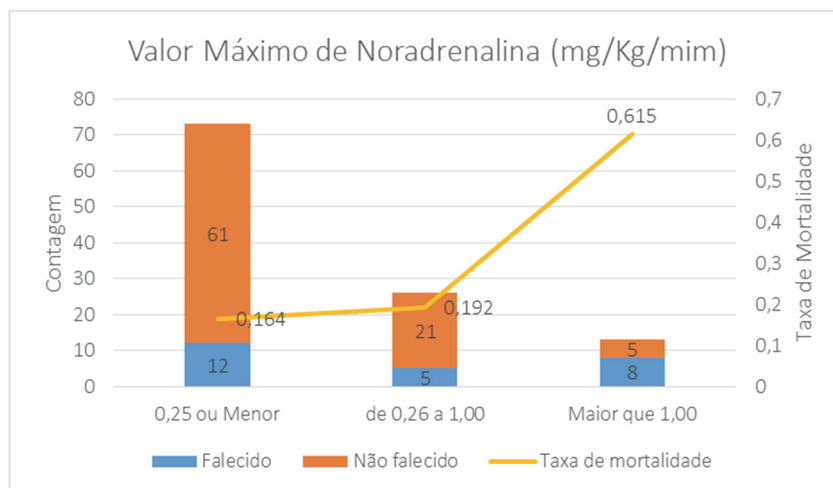


FIGURA 16 – Distribuição da amostra em função da dose máxima de Noradrenalina ($\mu\text{m/Kg/min}$) e impacto na taxa de mortalidade

Foram calculadas AUC (Figura 17) para comparar SOFA cardiovascular no primeiro dia e categorias de noradrenalina administradas no primeiro dia, tendo-se verificado uma AUC maior no caso da curva referente às categorias de noradrenalina (AUC de 0,568 com IC de 0,434 a 0,702 contra AUC de 0,496 com IC de 0,359 a 0,633).

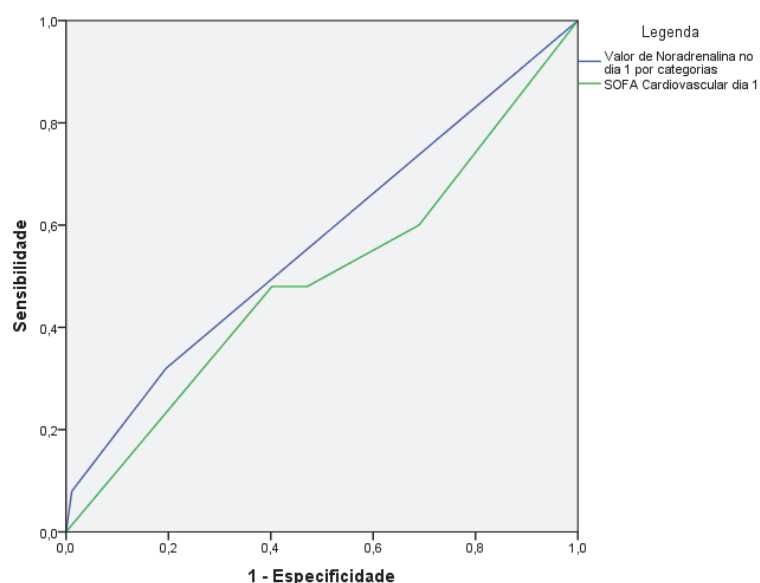


FIGURA 17 – Curva ROC para SOFA cardiovascular e Dose de Noradrenalina ($\mu\text{m/Kg/min}$) no primeiro dia

Para o valor máximo administrado durante o período de internamento (Figura 16), verifica-se um aumento estatisticamente significativo ($p=0,001$) da taxa de mortalidade à medida que a dose de noradrenalina aumenta, sendo de 0,164 para dosagens iguais ou inferiores a $0,25\mu\text{m/Kg/min}$ e de 0,615 para dose superior a $1\mu\text{m/Kg/min}$. Foram calculadas AUC (Figura 18) para comparar SOFA cardiovascular máximo e categorias de noradrenalina máxima administrada, tendo-se verificado uma AUC maior no caso da curva referente às categorias de noradrenalina (0,643 com IC de 0,509 a 0,778 contra 0,550 com IC de 0,421 a 0,679).

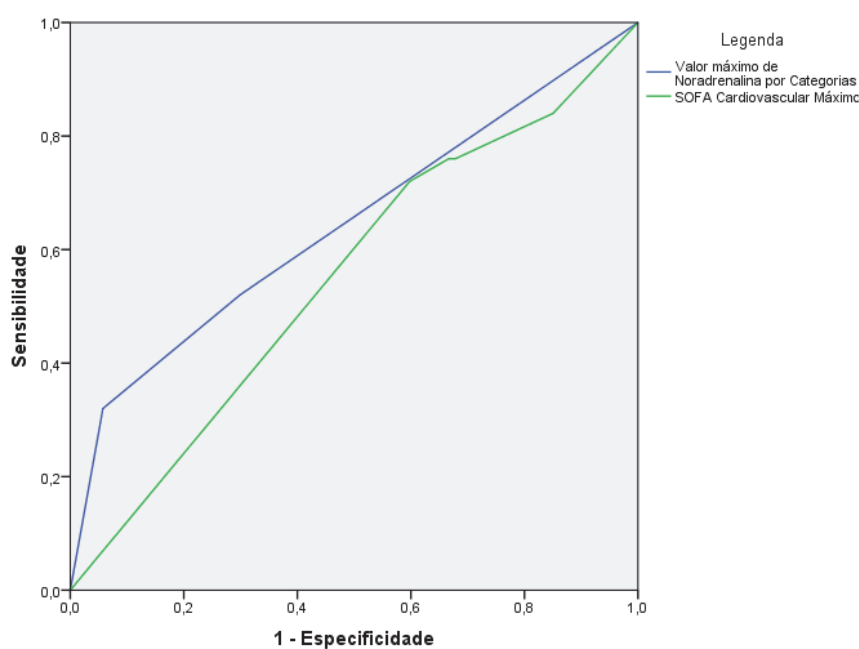


FIGURA 18 – Curva ROC para Dose máxima de Noradrenalina ($\mu\text{m/Kg/min}$) por categorias e para SOFA Cardiovascular

Discussão

A síndrome de disfunção de múltiplos órgãos tem vindo a tornar-se na principal causa não só de mortalidade, mas também de morbilidade nas UCI. (14)

A maioria dos scores disponíveis (3, 5) foram desenhados para a predição da mortalidade, definida por uma complexa análise de diversas variáveis colhidas durante as primeiras 24 horas de internamento. Já os scores de disfunção de órgão, como o SOFA, foram desenvolvidos com base na morbilidade, respeitando a componente dinâmica da disfunção/falência de órgão ao longo do tempo (5). Contudo, vários estudos têm vindo a comprovar a relação entre disfunção de órgão (morbilidade) e mortalidade. (15)

É importante levar em consideração que, sendo o score SOFA um instrumento que visa descrever o grau de disfunção individual de órgão, este não se deve resumir a um score global sem que os seus componentes sejam descritos, sob pena de este score global ser de difícil interpretação na prática clínica e a noção do peso de cada componente, perdida. Assim, se os componentes do SOFA não forem discriminados, um score SOFA global de 4 pode representar um único sistema em falência, mas também pode representar 4 sistemas com disfunção, sendo esta diferença difícil de quantificar e o seu impacto no *outcome* clínico difícil de interpretar.

O score SOFA é também uma ferramenta útil na estratificação e comparação de doentes nos estudos clínicos (16, 17). MORENO *et al* (8) demonstraram que o score SOFA inicial pode ser utilizado para quantificar o grau de disfunção/falência de órgão presente na admissão, que a variação do SOFA pode evidenciar o grau de disfunção/falência desenvolvida durante o internamento, e que o SOFA máximo total representa o grau de disfunção cumulativa. Os autores demonstraram ainda a correlação desses scores com o *outcome* clínico.

Por esta razão, todas as três variantes do SOFA (SOFA inicial, SOFA variação em 48 horas e SOFA máximo) assim como os seus componentes, foram calculadas no nosso estudo. Apesar de todos

as referidas variantes apresentarem correlação com a mortalidade nas AUC, o que sublinha a importância do grau de acometimento orgânico na admissão e acumulado ao longo do internamento (13), tanto a AUC como os testes de associação (χ^2 ou Fisher) evidenciaram, para a amostra em causa, que o SOFA máximo global é melhor preditor de mortalidade do que o SOFA no primeiro dia e SOFA variação (48 horas), os últimos com valores para AUC próximos. Esta maior acurácia do SOFA máximo global na predição da mortalidade vai ao encontro do mencionado em vários estudos (15, 18, 19).

No que diz respeito aos componentes individuais isoladamente e, em desacordo com o reportado em alguns artigos (15, 18), estes evidenciaram fraca correlação com a mortalidade. Contudo, a análise dos componentes individuais fornece importantes elementos na compreensão dos scores globais e a sua análise foi importante quer para a noção da distribuição do número de doentes em função do número de sistemas em falência, e consequente definição da aparente correlação entre o aumento do número de sistemas em falência e mortalidade encontradas no estudo e bastante mencionadas na literatura (7, 20), quer para a definição da severidade de acometimento de cada sistema.

Esta fraca correlação com a mortalidade evidenciada pelos componentes do SOFA pode, pelo menos parcialmente, ser associado à reduzida dimensão da amostra, quando comparada com outros estudos, pelo que apenas um pequeno número de indivíduos integraram algumas categorias.

Relativamente aos componentes hematológico e hepático, apesar de apenas uma minoria de doentes ter tido trombocitopenia severa ou hiperbilirrubinémia, houve doentes classificados em todas as categorias de SOFA hematológico e hepático, respetivamente. Contudo, a distribuição dos doentes por categorias evidencia poucos indivíduos classificados como tendo tido falência (SOFA 3 ou 4) quando comparado com outros sistemas.

Sobre os sistemas respiratório e cardiovascular, as categorias de disfunção (SOFA 1 ou 2) e falência são mais representadas do que nos restantes sistemas. Os achados referentes ao sistema respiratório podem, em parte, ser explicados pela elevada sensibilidade dos dados que lhe dão origem (rácio PaO₂/FiO₂). Já quanto ao componente cardiovascular do SOFA, importa sublinhar que, quando o SOFA foi definido (5), a noradrenalina era considerada fármaco de “escape”, ou seja, a sua utilização apenas era considerada em último recurso, no limite da gravidade do doente, como tal, a sua utilização pontuada no mínimo como SOFA 3, ou seja, “Falência”. Com o passar dos anos, a utilização das aminas vasoativas foi redefinida (21, 22), devendo a noradrenalina, nos dias de hoje, ser considerada fármaco de primeira linha na abordagem do doente crítico, com pressão arterial média (MAP) inferior a 70mmHg. Assim, com base na utilização da noradrenalina, estamos hoje a pontuar com SOFA 3 ou 4 (falência) doentes que, no momento da criação do SOFA teriam sido classificados com SOFA 1 ou 2, isto considerando igual gravidade clínica. Neste artigo fomos mais além e tentamos estratificar categorias de dose de noradrenalina comparando-as com a mortalidade. Apesar das limitações relacionadas com a dimensão da amostra, verificamos que a dose máxima de noradrenalina acrescentou acurácia na predição da mortalidade, quando comparada com o componente cardiovascular do SOFA máximo nas AUC.

Também no componente renal identificamos fragilidades potencialmente indutoras de viés e, consequentemente, redutoras da acurácia do componente na predição da mortalidade e verificamos, para a nossa amostra, que é possível acrescentar sensibilidade ao componente renal do SOFA, através da identificação dos valores de creatinina pré-internamento (quando possível) e da sua utilização na correção do SOFA renal da admissão.

Finalmente, relativamente ao SOFA componente neurológico, como referido, este assenta na avaliação da Escala de Coma de Glasgow. Referimos que esta avaliação, no doente crítico, em ambiente de cuidados intensivos, pode ser muito difícil ou mesmo impossível, visto que

frequentemente os doentes estão sedados, sendo o seu valor, nesta situação, definido estimativamente, com base na informação clínica prévia ao internamento, o que não constitui uma metodologia precisa. Portanto, novas estratégias de avaliação do componente neurológico do SOFA no doente crítico deverão ser desenvolvidas. Alternativamente, alguns autores simplesmente induziram nos seus estudos, uma modificação ao score SOFA, com a exclusão do componente neurológico, passando assim de seis a cinco componentes para uma pontuação de zero a 20 pontos. (15)

Apesar das potenciais limitações impostas pela simplicidade, o score SOFA apresenta várias mais-valias para a comunidade médica, quer a nível investigacional, quer na prática clínica. Em investigação e/ou em estudos epidemiológicos, uma vez que o *outcome* clínico é influenciado por vários fatores, pode ser difícil definir correlação entre o impacto das intervenções médicas e/ou farmacológicas na mortalidade. Contudo, essas intervenções podem apresentar impacto na função de órgão, detetáveis pela análise dos componentes do SOFA. Em termos clínicos, identificação da falência e/ou disfunção de órgão pode, potencialmente, fornecer informação acessória sobre o doente, acrescentando elementos para a decisão médica. O score SOFA pode ainda ser utilizado no estudo e compreensão de processos fisiopatológicos, através da identificação e análise dos padrões de disfunção/falência de órgão. (9)

Com o decorrer da realização do presente estudo, algumas limitações foram identificadas, limitações do score SOFA em si discutidas acima e questões metodológicas que se prendem, por um lado, com a reduzida dimensão da amostra e, por outro, com a dificuldade em separar a mortalidade na UCI da mortalidade hospitalar, algo que pode induzir viés na análise, uma vez que não foi analisada a relação entre SOFA e a mortalidade a curto prazo versus SOFA e a relação com a mortalidade a longo prazo (mortalidade hospitalar), pelo que novos estudos serão necessários para compreender essas relações.

Conclusão

Apesar de ser uma ferramenta de avaliação pouco precisa, o SOFA é um sistema simples de aplicar, amplamente disponível e facilmente reproduzível. A utilização de outros parâmetros, mais sofisticados e/ou mais difíceis de obter, poderá acrescentar sensibilidade e especificidade ao score. Contudo, poderia também limitar a disponibilidade do score aos locais onde esses métodos estão disponíveis rotineiramente, aumentar a resistência à sua utilização ou aumentar o número de erros no seu preenchimento. Contudo, pequenas correções como as referidas sobre a correção dos valores de creatinina ou a reestruturação do componente cardiovascular assim como o repensar do valor do SOFA neurológico podem, porventura, acrescentar qualidade ao método, mantendo a simplicidade que lhe é característica. Mais estudos e/ou amostras maiores serão necessários para validar essas ou outras correções similares.

Referências Bibliográficas

1. Shortell SM, Zimmerman JE, Rousseau DM, Gillies RR, Wagner DP, Draper EA, et al. The performance of intensive care units: does good management make a difference? Medical care. 1994 May;32(5):508-25. PubMed PMID: 8182978.
2. Cullen DJ, Chernow B. Predicting outcome in critically ill patients. Critical care medicine. 1994 Sep;22(9):1345-8. PubMed PMID: 8062554.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine. 1985 Oct;13(10):818-29. PubMed PMID: 3928249.
4. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991 Dec;100(6):1619-36. PubMed PMID: 1959406.
5. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63. PubMed PMID: 8254858.
6. Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Gage RW. Refining intensive care unit outcome prediction by using changing probabilities of mortality. Critical care medicine. 1988 May;16(5):470-7. PubMed PMID: 3359785.
7. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Critical care medicine. 1995 Oct;23(10):1638-52. PubMed PMID: 7587228.
8. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. Intensive care medicine. 1999 Jul;25(7):686-96. PubMed PMID: 10470572.

9. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998 Nov;26(11):1793-800. PubMed PMID: 9824069.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996 Jul;22(7):707-10. PubMed PMID: 8844239.
11. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 1990 May;18(5):474-9. PubMed PMID: 2328591.
12. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Annals of surgery*. 1992 Aug;216(2):117-34. PubMed PMID: 1503516. Pubmed Central PMCID: 1242583.
13. Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World journal of surgery*. 1996 May;20(4):422-9. PubMed PMID: 8662130.
14. Mayr VD, Dunser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Critical care*. 2006;10(6):R154. PubMed PMID: 17083735. Pubmed Central PMCID: 1794454.
15. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical care*. 2008;12(6):R161. PubMed PMID: 19091120. Pubmed Central PMCID: 2646326.
16. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, Paternostro E, Pelagatti C, Livi P, et al. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection. *Chemotherapy*. 1998 Jan-Feb;44(1):63-8. PubMed PMID: 9444411.

17. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, Vaara M, Kuusela P, Jousela I, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: a comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis. *Journal of critical care*. 1999 Jun;14(2):63-8. PubMed PMID: 10382785.
18. Acharya SP, Pradhan B, Marhatta MN. Application of "the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score" in predicting outcome in ICU patients with SIRS. *Kathmandu University medical journal*. 2007 Oct-Dec;5(4):475-83. PubMed PMID: 18604078.
19. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001 Oct 10;286(14):1754-8. PubMed PMID: 11594901.
20. Zimmerman JE, Knaus WA, Sun X, Wagner DP. Severity stratification and outcome prediction for multisystem organ failure and dysfunction. *World journal of surgery*. 1996 May;20(4):401-5. PubMed PMID: 8662126.
21. Gruenewald M, Meybohm P, Renner J, Broch O, Caliebe A, Weiler N, et al. Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output. *Critical care*. 2011;15(1):R22. PubMed PMID: 21241481. Pubmed Central PMCID: 3222056.
22. Myburgh J. Norepinephrine: more of a neurohormone than a vasopressor. *Critical care*. 2010;14(5):196. PubMed PMID: 20860853. Pubmed Central PMCID: 3219251.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho, com especial destaque ao Dr. Aníbal Marinho, pela ajuda na escolha do tema, assim como pelo seu acompanhamento ao longo da elaboração do trabalho de investigação e ao Dr. Miguel Tavares pelo privilégio da partilha de todo o seu conhecimento assim como pelas indicações na elaboração deste artigo.

NOTA:

No momento da entrega deste artigo em sede devida e, por indicação do orientador, estou a redigir uma *letter* a ser enviada para a revista *Critical Care*, com os resultados do estudo e principais conclusões. Aguardando apreciação e/ou orientação para eventual publicação na referida revista.